

## 急性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症に 多発血栓症を合併した1例

宮崎県立宮崎病院内科

西村 直矢　　上田 尚靖　　川口　　剛  
白濱 知広　　姫路 大輔　　山中 篤志

(平成 28 年 3 月 25 日受付)

(平成 28 年 9 月 5 日受理)

Key words: acute cytomegalovirus infection, thrombosis

### 序 文

急性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は急性肝炎や伝染性単核症を生じ、無治療で軽快することがほとんどである。稀に多発血栓症を合併することがあり、免疫不全者において急性 CMV 感染症に多発血栓症を合併する例が多いが、近年免疫正常者においても、急性 CMV 感染症が血栓症のリスクとなることが報告されている。今回、遷延する発熱と腹痛をきっかけに診断に至った、急性 CMV 感染症に伴う多発血栓症を経験したので報告する。

### 症 例

患者：44 歳，男性。

主訴：発熱。

現病歴：入院1カ月前より38°C台の発熱を認めたため近医を受診した。軽度の肝機能障害を指摘され、前医を受診した。肝胆道系酵素、CRPの軽度上昇、頸部リンパ節腫脹を認めたため、ウイルス感染症を疑われスクリーニング検査を施行されたところ、CMV-IgG、IgMが陽性であったため、CMVの初感染が疑われた。急性CMV感染症として対症療法で経過をみられていたが、39°C台の発熱が遷延するため、精査加療目的で当科に入院した。

既往歴：高血圧症、脂質異常症。

薬歴：アムロジピン、ロサルタン、ヒドロクロロチアジド、アトルバスタチン。

生活社会歴：飲酒；焼酎1合/週1回、喫煙；15本/日×25年、妻・生後6カ月の子どもと3人暮らし、ペット飼育歴；なし。

主な入院時現症：＜バイタル＞意識；清明，体温36.8°C，血圧135/73mmHg，PR 111bpm・整，SpO<sub>2</sub> 99%（室内気）。＜頭頸部＞眼瞼結膜；貧血なし，眼球結膜；黄染なし，表在リンパ節；触知せず。＜胸部＞心音・呼吸音異常なし。＜腹部＞平坦・軟，腫瘤は触知せず，下腹部正中で圧痛軽度，反跳痛なし，肝脾；触知せず。＜四肢＞特記所見なし。

入院時検査所見：Table 1に示した。白血球と異型リンパ球数の上昇を認めた。D-dimerの上昇，軽度の肝機能障害，炎症所見を認めた。EBウイルスは既感染パターンであった。CMVはIgM，IgGのいずれも上昇し，またCMV C7-HRPも陽性であり，急性感染として矛盾しない所見であった。CMV-DNA，ベア血清に関しては，CMV-IgM陽性，CMV抗原血症陽性であったため測定は行わなかった。HBs抗原，HCV抗体，HIV抗体はいずれも陰性であった。

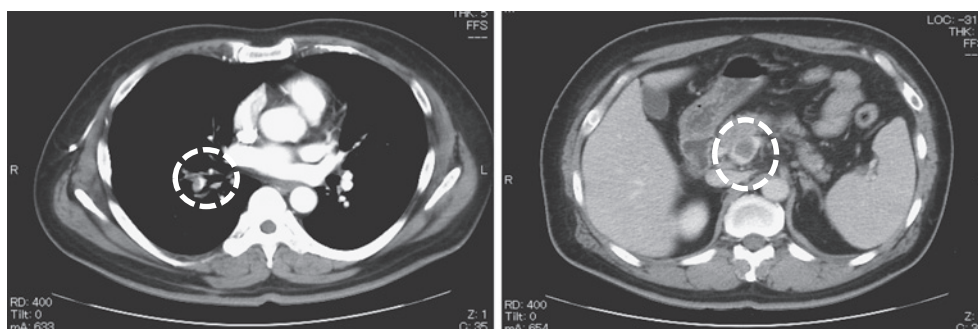
入院時胸部レントゲン：特記所見なし。

入院後経過：免疫正常者における急性CMV感染症であり，対症療法のみで経過観察をしたが，高熱が遷延しており，不明熱として精査を行う方針とした。発熱・腹痛の精査のため，胸腹部造影CTを施行したところ，肺動脈右下葉枝・上腸間膜静脈に多発血栓を認めた (Fig. 1)。塞栓源となるような静脈血栓や，血栓の原因となるような炎症，腫瘍などの病変は指摘できず，CMV感染に伴う多発血栓症と診断し，同日よりヘパリンによる抗凝固療法を開始し，その後ワーファリンの内服に移行した。1週間後に施行したCT検査では，左肺動脈下葉枝，下大静脈末梢，左内・外腸骨静脈にも新たに血栓を認めた (Fig. 2)。多発する静脈血栓を認めたため，凝固異常のスクリーニング

Table 1 Laboratory data on admission

CBC		Biochemistry		Infection	
WBC	10,660 / $\mu$ L	BUN	12.5 mg/dL	CMV-IgG	4.5 U/mL
NeutST	4.7 %	Cr	1.2 mg/dL	CMV-IgM	7.43 U/mL
NeutSE	38.3 %	T-Bil	0.70 mg/dL	CMV C7-HRP	6/50,000
Lymp	37.0 %	AST	51 U/L	EBV-IgG	$\times$ 320
Mono	6.0 %	ALT	71 U/L	EBV-IgM	$<$ $\times$ 10
Eos	8.0 %	LD	461 U/L	EBV-EBNA	$\times$ 80
Baso	0.7 %	ALP	230 U/L	HBsAg	(-)
At-Lymp	5.3 %	$\gamma$ -GTP	117 U/L	HCVAb	(-)
RBC	$501 \times 10^4$ / $\mu$ L	Na	140 mEq/L	HIV-Ab	(-)
Hb	14.6 g/dL	K	3.84 mEq/L		
Plt	$20.3 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cl	99 mEq/L		
Coagulation		Ferritin	831 ng/mL		
PT-INR	1.06 INR	CRP	2.60 mg/dL		
APTT	38.8 sec				
D-dimer	10.90 $\mu$ g/mL				

Fig. 1 Enhanced CT on admission revealed thromboses in the right pulmonary artery (left) and superior mesenteric vein (right).



検査を施行した (Table 2). Protein S の著明な活性低下を認めたが、ワーファリン内服開始後の検査でありその影響が考えられた。ワーファリン中止後に再検査したところ、Protein S 活性低下は軽度にとどまり、その他有意な所見は認めなかった。抗凝固療法開始後は、発熱や腹痛は改善し、D-dimer の低下もみられ、入院 28 日目に退院とした。3 カ月後に施行した CT 検査では、いずれの血栓も消失していた (Fig. 3)。ワーファリンの内服は 6 カ月間で中止とし、再度施行した CT 検査でも血栓症の再発は認めなかった。

### 考 察

サイトメガロウイルス (CMV) は、多くは小児期に感染し不顕性感染に終わるが、思春期以降に初感染した場合には伝染性単核症様 (発熱、肝機能異常、頸部リンパ節腫脹、肝脾腫など) の症状がみられる。また、免疫抑制剤使用、臓器移植後、HIV 感染症などの免疫不全者においては肺炎や肝炎、網膜炎などを合併し致死的となる場合もある。

急性 CMV 感染症に伴う血栓症は稀な合併症であり、これまで HIV 感染症や臓器移植後などの免疫不全者での合併例の報告が見られていたが<sup>1)</sup>、近年は免

疫正常者においても同様の報告が見られている<sup>2)~4)</sup>。急性 CMV 感染症に血栓を合併した症例のうち、3分の2は免疫正常者であったとの報告もあり、免疫不全者・免疫正常者のいずれにおいても、CMV 感染は血栓症のリスクとなると考えられている<sup>5)</sup>。免疫不全者、免疫正常者を直接比較した報告はみられないものの、免疫正常者では免疫不全者と比較して有意に CMV 感染症以外の血栓症のリスク因子を要しており<sup>5)6)</sup>、また死亡例はいずれも免疫不全者であったことから、免疫不全者の方がより CMV 感染症が血栓症のリスクとなり、急性 CMV 感染症において全身の炎症、血栓形成傾向が激しくなるためと考えられる<sup>5)</sup>。免疫正常者での報告が増えている原因としては、急性 CMV 感染症に伴う血栓症が認知されるようになってきたことも考えられる<sup>5)</sup>。

急性 CMV 感染症のうち、6.4% で血栓症の合併がみられたとの報告もあるが、症状などに乏しい場合もあり血栓症の検索をされていないケースも多く、実際にはもっと多くの例で合併が見られると考えられる<sup>6)</sup>。また、同じヘルペスウイルス属である単純ヘルペスウイルス 1 型、2 型や水痘帯状疱疹ウイルスでも血栓症

Fig. 2 Enhanced CT after one week revealed new-onset thromboses in the left pulmonary artery (upper images) and common iliac vein (lower images).

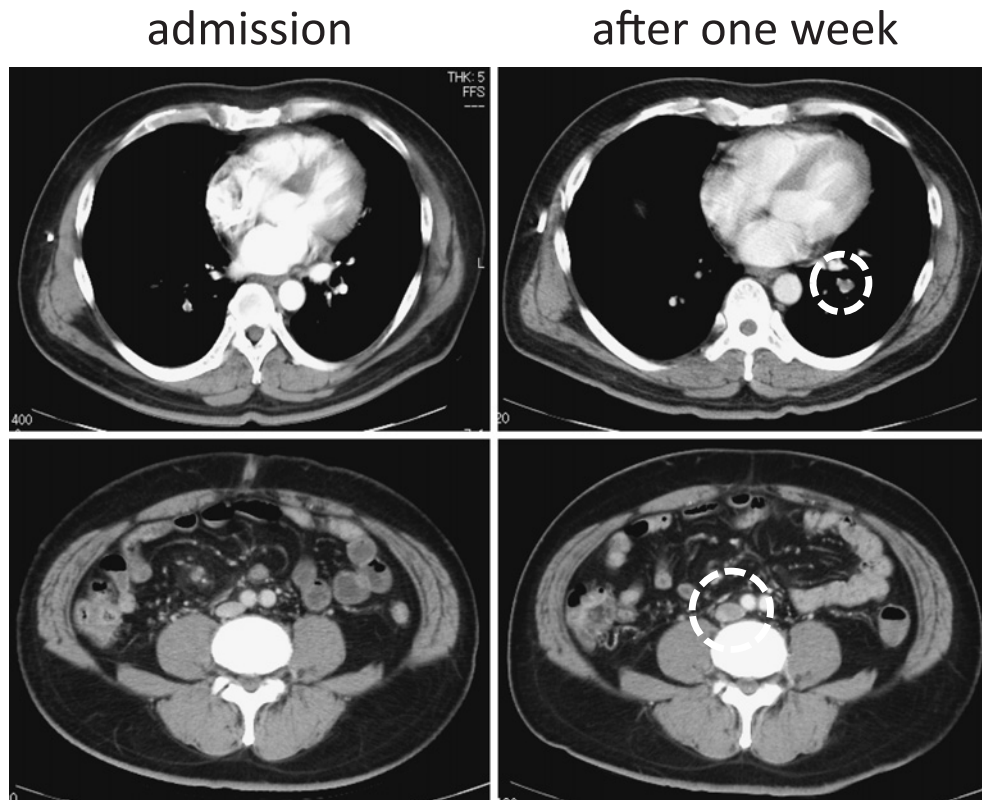


Table 2 Screening tests for thrombophilia  
Protein C and S was re-examined after warfarin was stopped.

C3	140 mg/dL		
C4	50 mg/dL		
CH50	>60 U/mL		
RF	8 IU/mL		
ANA	<×40		
LAC	(-)		
CL-β2GPI	(-)		
Protein C activity	95 %	Re-examination	
Protein S activity	32 %	Protein C	104 % (64-135%)
		Protein S	72 % (74-132%)

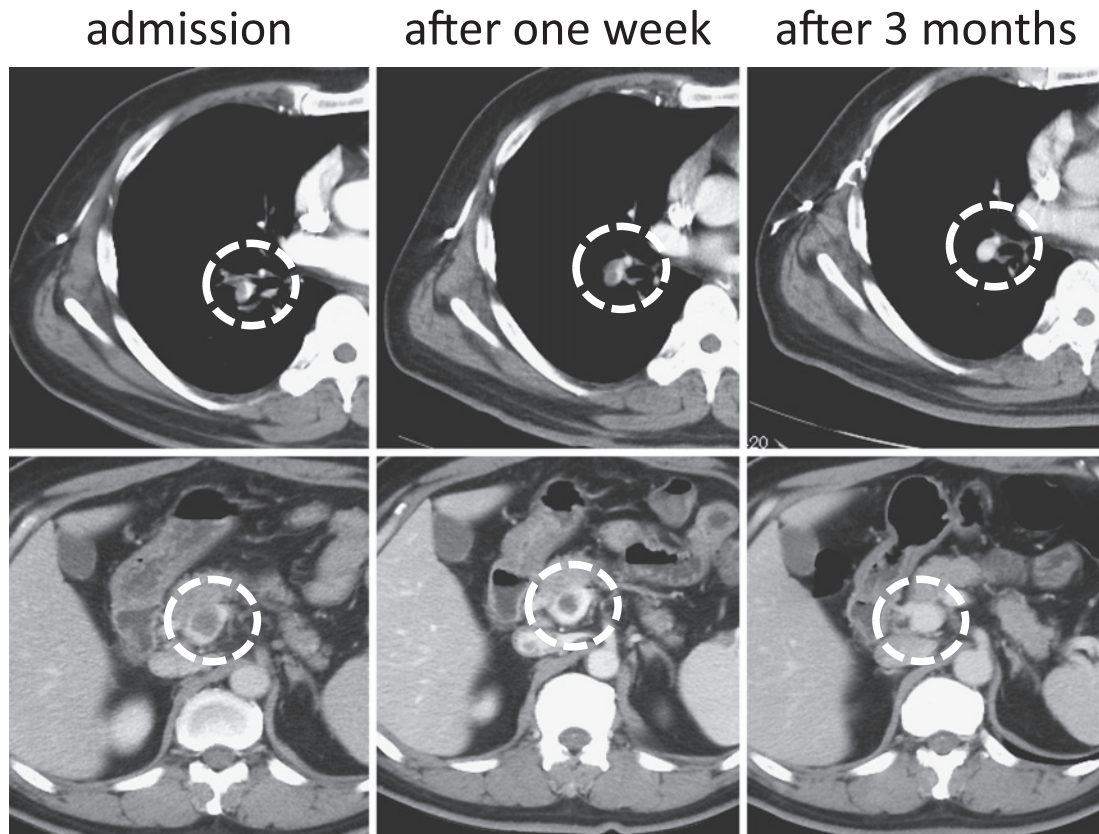
を来たしたとの報告がみられる<sup>7)</sup>.

血栓症を来す部位としては、下肢静脈血栓症/肺塞栓症 (53.6%) が多く、門脈、腹腔静脈と続き、脾梗塞や動脈血栓を来す例もある。血栓を生じた部位によりさまざまな症状を来し、呼吸困難や胸痛、腹痛、下肢腫脹などが診断の契機となることが多い<sup>5)</sup>。免疫不全者では下肢静脈血栓症/肺塞栓症の合併が多いが、免疫正常者では免疫不全者と比較して有意に門脈、腹腔静脈の合併が多い<sup>5)</sup>。このように血栓症を生じる部位が異なるのは、免疫正常者ではCMV感染症以外に血栓のリスク因子を有している割合が多いこと、伝染性単核症の合併例が多く、脾臓の増大に伴う血流増加

が影響していると考えられる<sup>5)</sup>。

血栓症を来す機序はさまざまな報告があり、CMVに感染した血管内皮細胞の障害<sup>7,8)</sup>やVIII因子の産生増加<sup>9)</sup>、抗リン脂質抗体の一過性の産生増加<sup>10)~13)</sup>などが挙げられているが不明な点も多い。本邦でも、急性CMV感染後に抗リン脂質抗体症候群、肺塞栓症を来した例が報告されているが<sup>12)</sup>、本症例では抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントはいずれも陰性であり、抗リン脂質抗体症候群の合併は否定的であった。Protein C、Protein S欠損症などの先天性凝固異常や、抗リン脂質抗体症候群や経口避妊薬の内服など血栓形成傾向を有する場合にはリスクとなるが、

Fig. 3 Enhanced CT after 3 months revealed complete resolution of thromboses.



本症例のように明らかな凝固異常を認めない症例も多い<sup>5)</sup>。

治療はヘパリンやワーファリンによる抗凝固療法が行われることが多く治療期間は20日間から9カ月間と報告によりさまざまである<sup>5)</sup>。血栓の溶解を確認しワーファリンを中止とされる例が多いが、抗リン脂質抗体症候群を伴った例では、抗体の陰性化を確認した後に、抗凝固療法を中止された例も報告されている<sup>10)</sup>。再発例はほとんどみられないものの、時に重症化し、死亡例の報告もみられる<sup>5)</sup>。CMV感染症に対しては、血栓症の合併がみられない例と同様に、免疫正常者で臓器障害を認めない場合には、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬は投与されないことが多い<sup>5)</sup>。

本症例では、遷延する発熱・腹痛を契機に多発血栓症の診断に至った。これまで急性CMV感染症に合併する血栓症は稀とされてきたが、実際には多くの合併例の報告があり、急性CMV感染症において発熱が遷延したり、非典型的な症状が出現したりする場合には、多発血栓症の合併の可能性を考慮すべきである。

本論文の要旨は、第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会(2014年10月)にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

#### 文 献

- 1) Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, Mougnot B, Cywiner-Golenzner C, Chatelet FP, *et al.* : Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 350—5.
- 2) Ofotokun I, Carlson C, Gitlin SD, Elta G, Singleton TP, Mrakovitz DM : Acute cytomegalovirus infection complicated by vascular thrombosis: A case report. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 983—6.
- 3) Squizzato A, Ageno W, Cattaneo A, Brumana N : A case report and literature review of portal vein thrombosis associated with cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : e13—6.
- 4) Abgueguen P, Delbos V, Chennebault VM, Payan C, Pichard E : Vascular thrombosis and acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients: Report of 2 cases and literature review. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 134—9.
- 5) Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A : Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: A meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011 ; 22 : 195—9.
- 6) Atzmony L, Halutz O, Avidor B, Finn T, Zimmerman O, Steinvil A, *et al.* : Incidence of

- cytomegalovirus-associated thrombosis and its risk factors: A case control study. *Thromb Res* 2010 ; 126 : 439—43.
- 7) Sutherland MR, Raynor CM, Leenknecht H, Wright JF, Pryzdial ELG : Coagulation initiated on herpesvirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 13510—4.
  - 8) Yi FH, Martin BL, Myron AW, Jeffery JP, Zu XY, Toren F, *et al.* : Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 624—30.
  - 9) Schambeck CM, Hinney K, Gleixner J, Keller F : Venous thromboembolism and associated high plasma factor VIII levels: Linked to cytomegalovirus infection? *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 510—1.
  - 10) Labarca JA, Rabagliati RM, Radrigan FJ, Rojas PP, Perez CM, Ferres MV, *et al.* : Antiphospholipid syndrome associated with cytomegalovirus infection: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 197—200.
  - 11) Youd P, Main J, Jackson E : Cytomegalovirus infection and thrombosis: A causative association? *J Infect* 2003 ; 46 : 141—3.
  - 12) Nakayama T, Akahoshi M, Irino K, Kimoto Y, Arinobu Y, Niino H, *et al.* : Transient antiphospholipid syndrome associated with primary cytomegalovirus infection: A case report and literature review. *Case Rep Rheumatol* 2014 ; 2014 : 271548.
  - 13) Tanizawa K, Nakatsuka D, Tanaka E, Inoue T, Sakuramoto M, Minakuchi M, *et al.* : Pulmonary thrombosis with transient antiphospholipid syndrome after mononucleosis-like illness. *Intern Med* 2009 ; 48 : 1231—4.

#### A Case of Multiple Venous Thromboses Associated with Acute Cytomegalovirus Infection

Naoya NISHIMURA, Naoyasu UEDA, Takeshi KAWAGUCHI, Tomohiro SHIRAHAMA,  
Daisuke HIMEJI & Atsushi YAMANAKA

Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

A previously healthy 44-year-old male presented with fever, abdominal pain, liver dysfunction and lymphadenopathy. He was diagnosed as having acute cytomegalovirus (CMV) infection with elevated CMV-IgG and IgM, and observed with supportive therapy. He was admitted to our hospital with prolonged fever lasting for a month. Enhanced CT revealed multiple thromboses in the right pulmonary artery and superior mesenteric vein. Follow-up CT after one week revealed new-onset thromboses in the left pulmonary artery and common iliac vein. Screening tests for thrombophilia were negative. His symptoms were improved with anticoagulant therapy with intravenous heparin, followed by oral warfarin. He was discharged on admission day 28 with good condition. Follow-up CT after 6 months revealed complete resolution of the thromboses. Anticoagulant therapy was stopped after 9 months, and he has been well without recurrence. Though vascular thrombosis is a rare complication, we must be alert to the signs and symptoms of thrombosis in patients with acute CMV infection.

[J.J.A. Inf. D. 91 : 20~24, 2017]